

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

PCT

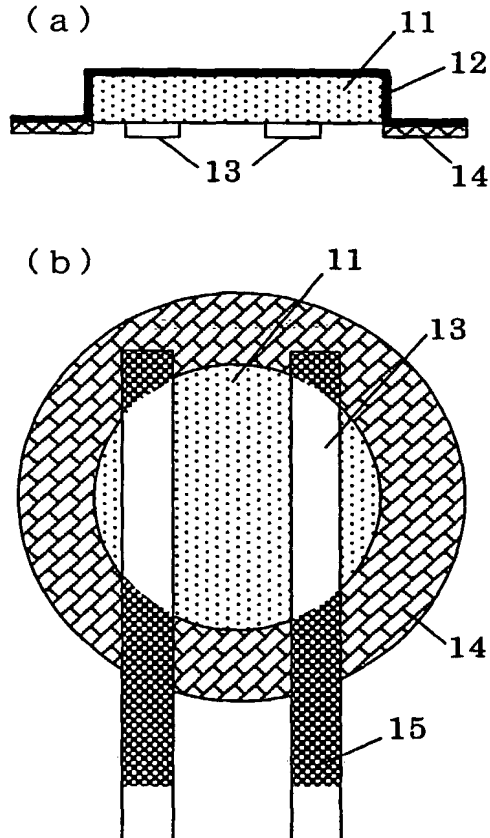
(10) 国際公開番号  
WO 03/061757 A1

- (51) 国際特許分類: A61N 1/30 INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町 4 0 8 番地 Saga (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00412
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 20 日 (20.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-15378 2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森 健二 (MORI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 徳本 誠治 (OKUMOTO, Seiji) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後 成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 佐藤 秀次 (SATO, Shuji) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研

[続葉有]

(54) Title: TRANSDERMAL/TRANSMUCOSAL PREPARATIONS FOR ELECTROPORATION

(54) 発明の名称: エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤



(57) Abstract: It is intended to provide transdermal/transmucosal preparations for electroporation whereby compounds (drugs, etc.) can be effectively administered. A transdermal/transmucosal preparation for electroporation which comprises a drug-pooling layer (11) wherein a compound to be administered (a physiologically active substance) such as a drug is dispersed in a solid or semi-solid base, a backing (12) supporting the drug-pooling layer and a pair of electrodes (13) for electroporation formed on the drug-pooling layer (11). At the flange of the backing (12), a pressure-sensitive adhesive layer (14) is provided. Further, the electroporation electrode (13) is provided with an insulating layer (15) which is formed at least in the part being in contact with the application site but not on the drug-pooling layer (11).

[続葉有]

WO 03/061757 A1



究所内 Ibaraki (JP). 杉林 堅次 (SUGIBAYASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒350-1124 埼玉県 川越市 新宿町 1 丁目 14 番 4 6 号 Saitama (JP).

(74) 代理人: 田中 清, 外 (TANAKA, Kiyoshi et al.); 〒150-0013 東京都 渋谷区 恵比寿 4 丁目 20 番 2 号 恵比寿ガーデンテラス貳番館 709 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

薬物等の投与化合物を効果的に投与し得るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を提供する。

エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤は、固形または半固形状の基剤中に薬物等の投与化合物（生理活性物質）を分散させた薬物貯留層（11）と、薬物貯留層を保持するバックング（12）と、薬物貯留層（11）上に設けられた1対のエレクトロポレーション用電極（13）とを備える。バックング（12）のフランジ部には粘着層（14）が設けられる。エレクトロポレーション用電極（13）の薬物貯留層（11）上を除く少なくとも適用部位に接する部分には絶縁層（15）が設けられる。

## 明 細 書

## エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤

## 5 技術分野

本発明は、エレクトロポレーションを用いて薬物等の投与化合物（生理活性物質）を皮膚または粘膜から投与するためのエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤に関するものである。

## 10 背景技術

エレクトロポレーションは従来、遺伝子導入に用いられていた方法で、細胞に瞬時に高電圧を負荷し細胞内へDNA等を導入するものである。近年、この技術を経皮または経粘膜からの薬物送達に応用することが提案されている（特表平3-502416号公報、Proc. Natl.

15 Acad. Sci. USA, 90:10504-10508 (1993))。この技術は正負の両電極間に負荷する電圧により、皮膚や粘膜に対して孔を生じさせるものであり、このエレクトロポレーションにより作成された新たな可逆的なルート（孔）は物質の膜（皮膚、粘膜）透過を増大させる。David A. Edwardsら(Journal of C  
20 ontrolled Release 34巻、211ページ、1995年)やA. Jadoulら(Journal of Controlled Release、54巻、265ページ、1998年)やRita Vanbervet(Journal of Controlled  
25 nal of Controlled Release、50巻、225ページ1998年、Pharmaceutical Research

h、11巻、1657ページ、1994年）も同様に皮膚に電圧を負荷し、エレクトロポレーションの効果を得ている。また、Gunter A. Hofmanら（Bioelectrochemistry and Bioenergetics、38巻、209ページ、1995年）は皮膚  
5 を挟み込むような電極を適用しエレクトロポレーションにより担体を吸収させることに成功している。

これらは、いずれも実験室でその原理、機構または現象を調べるために簡易的に用いられているもので、実際にヒトへ適用できる製剤とは言えない。またエレクトロポレーションの電極は直接適用部位に接する方  
10 が効果的で、投与化合物も同時に適用部位に接する必要がある。しかし、このように電極および投与化合物を一体化した製剤を用いて、電極および投与化合物を同時に適用した例はほとんどない。唯一、これを可能にしたものとしては、WO99/22810に開示された、電極を物質透過性膜（以下、電極膜）に保持させる例がある。これは溶液やゲルを電  
15 極膜で保持する（覆う）ことにより、製剤化を可能にしたものである。この方法は保持には適しているものの、化合物によっては膜を透過しにくい、または吸着を起こす等の問題を含んでいる。

従って本発明の目的は、薬物等の投与化合物を効果的に投与し得るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を提供することにある。

20

#### 発明の開示

本発明は上述の問題を解決するために以下の点を特に考慮した。

1. エレクトロポレーション用電極と薬物等の投与化合物（生理活性物質）を同様に皮膚や粘膜などの投与部位に直接適用する。
- 25 2. 膜を用いると化合物の透過性の減少が生じる場合があるので、膜を用いることなく、電極および投与化合物を製剤で保持する。

### 3. 製剤から投与化合物の漏れを生じない。

即ち、上記目的は、固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層に少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極を配置したエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤により、達成  
5 される。ここで、エレクトロポレーション用電極は適用部位に直接接するように配置され、また化合物貯留層の少なくとも一部が適用部位に直接接するように配置されることが好ましい。固形または半固形状の基剤は好適には水性である。基剤としては寒天を用いることができる。

また、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤は、  
10 固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層と、化合物貯留層を保持するバックングと、化合物貯留層上に設けられた少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極とを備える。ここで、バックングはカップ状とすることができる。カップ状バックングのフランジ部には粘着層を設けることができる。エレクトロポレーション用電  
15 極の一部はカップ状バックングのフランジ部の粘着層に貼付することができる。また、バックングはフィルムなどを用いてシート状とすることができる。この場合、エレクトロポレーション用電極は化合物貯留層上に櫛形に配置することができる。さらに、エレクトロポレーション用電極の化合物貯留層上を除く少なくとも適用部位に接する箇所に絶縁層を  
20 設けることができる。

ここで、半固形状の基剤とは、薬物溶液を溶解、分散または懸濁させた流動性の少ない、即ち粘度の比較的高い溶液やゲルで、軟膏剤、クリーム剤、パスタ剤、リニメント剤、ゲル剤等を言う。また固形基剤とは、寒天で成型したようなゼリー状の基剤や、パップ剤、プラスター剤など  
25 保形性の高い貼付剤に用いられる天然、合成または半合成のポリマーをベースとした基剤等を言う。

## 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の一例を示す図で、(a) は断面図、(b) は平面図である。

- 5 図 2 は、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の他の例を示す断面図である。

図 3 は、実施例で用いたバックングカップを示す図で、(a) は断面図、(b) は平面図である。

- 10 図 4 は、テープタイプのエレクトロポレーション製剤の一例を示す平面図である。

## 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について図面を参照しながら説明する。

- 15 図 1 は本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の一例を示す図で、(a) は断面図、(b) は平面図である。本例はバックングとしてカップ状のものをを用いている。図示のように、本製剤は、固形または半固形状の基剤中に投与化合物（以下、薬物という）を分散させた化合物貯留層（以下、薬物貯留層という）11と、薬物貯留層を保持するカップ状バックング12と、薬物貯留層上に設けられた1対のエ
- 20 レクトロポレーション用電極13とを備える。1対のエレクトロポレーション用電極13はそれぞれ、薬物貯留層11を横切り、カップ状バックング12のフランジ部を介して、外部に引き出されている。カップ状バックング12のフランジ部には、粘着層14が設けられている。粘着層14は製剤を適用部位に貼付するためのものであるが、同時に電極1
- 25 3を固定する役目も有する。また、エレクトロポレーション用電極13の薬物貯留層11上を除く少なくとも適用部位に接する箇所には、不要

な部分へ電流を流さないための絶縁層 15 が設けられる。

図 2 は、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の他の例を示す断面図である。本例はバックングとしてフィルムなどのシート状のものを用いている。図示のように、本製剤は、固形または半固形状の基剤中に薬物を分散させた薬物貯留層 21 と、薬物貯留層を保持するシート状バックング 22 と、薬物貯留層上に設けられた 1 対のエレクトロポレーション用電極 23 とを備える。1 対のエレクトロポレーション用電極 23 はそれぞれ、薬物貯留層 21 を横切り、外部に引き出される。

10 本発明に係るエレクトロポレーション用電極 13, 23 の材料としては、例えば、カーボン、白金、金、チタン、アルミニウム、ニッケル、鉄、銀、塩化銀、銅、塩化銅、およびこれらの合金が用いられる。これらの電極は薬物貯留層が粘着性を有する場合には直接薬物貯留層に固定してもよい。また電極はバックング層に固定しても良い。

15 バックングカップ 12 またはバックングフィルム 22 に用いる材料としては、例えば、加工性、柔軟性かつ適度な保形成に優れた材料であればよく、例えば、不織布、塩化ビニリデン、塩化ビニル等の重合体である塩素含有樹脂、オレフィン系、エステル系、スチレン系、アクリル系、アミド系、オキシメチレン系、フェニレンスルフィド系、アミドイミド系、アクリロニトリル系、エーテルケトン、エーテルスルホン、スルホン、エーテルイミド、ブタジエン、イソプレン等の高分子重合体やこれらの共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。上記材料をフィルム状にしたもの、加工したもの、または成型品が用いられる。厚さには特に限定はないが、5 ~ 250  $\mu\text{m}$  の厚さにすると保形性、柔軟性に  
20 優れている。  
25

基剤には、投与化合物として主薬の他に、例えば、電解質、吸収促進

剤、安定化剤、pH調製剤、増粘剤、粘着剤、界面活性剤、乳化剤、不織布などを含んでも良い。

基剤成分としては、例えば、軟膏基剤に用いられる脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、ろう、ポリエチレングリコール（マグルゴール）などが挙げられる。他の基剤成分としては、寒天、ゼラチン、ポリアクリル酸およびこの塩、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルピロリドンとビニルアセテートとの共重合体、メチルセルロースおよびこの誘導体、ペクチン、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、ポリビニルアルコールおよびこの誘導体またはこれらのケン化物、アクリル、シリコン系、S I S系、S B S系、ウレタン系、天然ゴム系粘着剤およびこれらの混合物が挙げられ、さらにはこれら粘着剤にロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロンーインデン樹脂などの粘着付与剤を添加しても良い。このようなものが挙げられるがこれに限定されない。これらの中で、水性の基剤を用いる方がよく、中でも寒天は薬物の吸着も少なく、製造も簡単なので、望ましい。

また、バッキングフィルムまたはバッキングカップに電極を固定する方法としては粘着剤を用いるかシーリング剤を用いてヒートシールしてもよい。

エレクトロポレーションの適用電圧と電極の構造はその効果および電場分布に影響するので、一概に適用電圧を規定することは出来ないが、 $10\text{ V/cm} \sim 500\text{ V/cm}$ の範囲が望ましい。エレクトロポレーションのパルス波の形状としては指数対数型波や矩形型波等が挙げられるが、これらに限定されない。エレクトロポレーションは生体へパルス波を1回以上適用すればよい。



本発明に用いられる薬物（生理活性物質）としては、例えば、モルヒネ、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エプタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬やインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、

5 デスモプレシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出因子（LH-RH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）及びその他の放出因子、アンジオテンシン、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH、サイトロロピン）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン

10 （LH）、プロラクチン、血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン（HCG）、下垂体性性腺刺激ホルモン（HMG）、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、

15 トランスフェリン、エリスロポエチン（EPO）、スーパーオキシドデスムターゼ（SOD）、顆粒球刺激因子（G-CSF）、腸管血管拡張ペプチド（VIP）、ムラミルジペプチド、ウロガストロン、ヒト心房性利尿ペプチド（h-ANP）等のペプチド類、カルマバゼピン、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム等の精神安定薬、プレオマイ

20 シン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬、ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心薬、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモン、レセルピン、クロニジン等血圧降下剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

さらに、アンチセンスDNA、三重鎖形成性オリゴヌクレオチドに代表

25 されるオリゴヌクレオチドなども用いることができる。

本発明は上記の技術により効果的に薬物（生理活性物質）を皮膚や粘

膜から送達するものである。

(実施例)

以下実施例を挙げて本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を説明するが、本発明はこれに限定されない。

5 (実施例 1)

水に寒天末を徐々に添加し膨潤させた。これを約 90℃まで加温し完全に溶解させた後、ジクロフェナックナトリウムを加えた。これをバック  
10 キングカップに添加し製剤を作製した。図 3 は本実施例で用いたバック  
キングカップを示す図で、(a) は断面図、(b) は平面図である。本バック  
10 キングカップは、図 3 に示すように、高さが 2 mm、カップ底面部の直  
径が 20 mm、フランジ部を含めたカップの直径が 30 mm である。

溶液が冷え完全に固まった状態で、銀箔で作成した板状の電極を 1 対  
(計 2 枚) をフランジ部に設けられた粘着剤を用いてバックキングと張り  
合わせ、エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作成した。マ  
15 トリックス (薬物貯留層) の詳細な処方を表 1 の左欄に示す。

(表 1)

実施例 1、比較例 1～3 に用いた処方

固形製剤の処方 (実施例 1、比較例 3)		溶液処方 (比較例 1, 2)
ジクロフェナックナトリウム	2 % (w/w)	2 % (w/w)
寒天	1.5 % (w/w)	—
水	96.5 % (w/w)	98 % (w/w)

25 この製剤をフランツ型拡散セルにセットしてインビトロ皮膚透過試験  
を行い、ジクロフェナックナトリウムのヘアレスラット摘出皮膚の透過  
性を調べた。エレクトロポレーションは 1 時間に 1 回、50 ミリ秒幅で

200 Vの矩形波型のパルスを適用した。

(比較例 1)

バックリングカップ (図 3) にジクロフェナックナトリウム水溶液 (処  
方は表 1 の右欄に示す) を添加し、銀箔で作成した板状の電極 1 対 (計  
5 2 枚) を粘着剤を用いてバックリングと張り合わせた。この製剤を実施例  
1 と同様のインビトロ透過試験に用いようとしたが、薬液の漏れを生じ  
実験は出来なかった。

(比較例 2)

フランツ型拡散セルにヘアレスラット摘出皮膚を固定し、ドナー側ガ  
ラスセルに電極を固定した。その後、ドナー側セルにジクロフェナック  
10 ナトリウム水溶液 (処方は表 1 の右欄に示す) を添加した。エレクトロ  
ポレーションは 1 時間に 1 回、50 ミリ秒幅で 200 V の矩形波型のパ  
ルスを適用した。

(比較例 3)

15 実施例 1 と同様に製剤を作成した (処方は表 1 の左欄に示す)。ただし、  
エレクトロポレーション用電極は組み込まなかった。また、この製剤を  
用いて実施例 1 と同様の透過試験を行った。ただし、エレクトロポレー  
ションのパルスは適用しなかった。実施例 1、比較例 1、2、3 の結果  
を表 2 に示す。

20 (表 2)

実施例 1、比較例 1 ~ 3 の結果

	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3
透過速度	148.7 ± 21.19	— *	89.1 ± 19.9	15.2 ± 2.3
25 (μg/cm <sup>2</sup> ・時)				

(単位は単位面積当たり、単位時間当たりの透過量 (マイクログラム))

(平均±標準誤差)

(\* 溶液の漏れを生じたために適用不可)

実施例 1 では製剤化してあり、簡単に適用でき、ヒトへの投与も可能  
5 である。さらに、実施例 1 では透過速度は  $148.7 \pm 21.19 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時}$  であり、溶液で適用した場合 (比較例 2 の場合、 $89.1 \pm 19.9 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時}$ ) に比べやや高く、またエレクトロポレーション用電極なしの製剤 (比較例 3 の場合、 $15.2 \pm 2.3 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時}$ ) と比べると約 10 倍の透過性を示した。一方、比較例 1 では  
10 製剤からのジクロフェナックナトリウム水溶液の漏れを生じ、適用することは出来なかった。比較例 2 では、実施例とほぼ同等もしくは若干低めの吸収を得たものの、製剤を適用したものではなく、今回のインピトロ実験系では適用できるが、ヒトへの適用は不可能である。比較例 3 では製剤化には成功しているが、エレクトロポレーション用電極を適用し  
15 ていないために、エレクトロポレーションは適用できず、その透過速度は  $20 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時}$  以下であった。

以上示したように、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を用いることで、適用が簡便にでき、またエレクトロポレーションの効果を十分引き出すことができた。

## 20 (実施例 2)

実施例 2 では、市販のテープ剤 (モーラステープ: 久光製薬製) に銀電極を張り合わせ、テープタイプのエレクトロポレーション製剤を作製した。図 4 は、このテープタイプのエレクトロポレーション製剤の一例を示す平面図である。図の薬物基剤層 42 はケトプロフェンを含有する  
25 テープ剤の貼付面を示す。エレクトロポレーション用電極 41 (陽極)、43 (陰極) は、このテープ剤に、楕形に成型した銀箔を 2 枚 (1 対)

貼付して作製したものである。櫛形の両電極は互いに噛み合うように所定の間隔を保って配置される。両電極ともテープ製剤の粘着力を利用して薬物基剤層 4 2 に固定した。テープ剤より電極が延びているのは電源装置と接続するための端子部分である。

5 (実施例 3)

実施例 3 では、表 3 に示す処方でハイドロキノン含有基剤を調製し、これを図 1 に示す薬物貯留層 1 1 としてエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作製した。

10 このように生理活性物質を簡便に適用できるエレクトロポレーション製剤を作製することができた。

(表 3)

実施例 3 の処方

-----	
化合物名	濃度% (w/w)
-----	
15 ハイドロキノン	5
Ｌ-アスコルビン酸	3
親水軟膏	9 2
-----	

20 (実施例 4)

実施例 4 では、表 4 に示す処方でメシル酸ガベキサート含有基剤を調製し、これを図 1 に示す薬物貯留層 1 1 としてエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作製した。

25 このように生理活性物質を簡便に適用できるエレクトロポレーション製剤を作製することができた。

(表 4)

実施例 4 の処方



## 請 求 の 範 囲

1. 固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層に少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極を配置したことを特徴とするエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤。
2. エレクトロポレーション用電極が適用部位に直接接するように配置されていることを特徴とする請求の範囲第1項記載の製剤。
3. 化合物貯留層の少なくとも一部が適用部位に直接接するように配置されていることを特徴とする請求の範囲第1項または第2項記載の製剤。
4. 固形または半固形状の基剤が水性であることを特徴とする請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の製剤。
5. 基剤として寒天が用いられることを特徴とする請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の製剤。
6. 固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層と、化合物貯留層を保持するバックリングと、化合物貯留層上に設けられた少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極とを備えたことを特徴とするエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤。
7. バックリングがカップ状であることを特徴とする請求の範囲第6項記載の製剤。
8. カップ状バックリングのフランジ部が粘着層を有することを特徴とする請求の範囲第7項記載の製剤。
9. エレクトロポレーション用電極の一部がカップ状バックリングのフランジ部の粘着層に貼付されることを特徴とする請求の範囲第8項記載の製剤。
10. バックリングがシート状であることを特徴とする請求の範囲第6項

記載の製剤。

11. エレクトロポレーション用電極が化合物貯留層上に櫛形に配置されることを特徴とする請求の範囲第1項～第10項のいずれかに記載の製剤。

- 5 12. エレクトロポレーション用電極の化合物貯留層上を除く少なくとも適用部位に接する箇所絶縁層が設けられることを特徴とする請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の製剤。



図 1

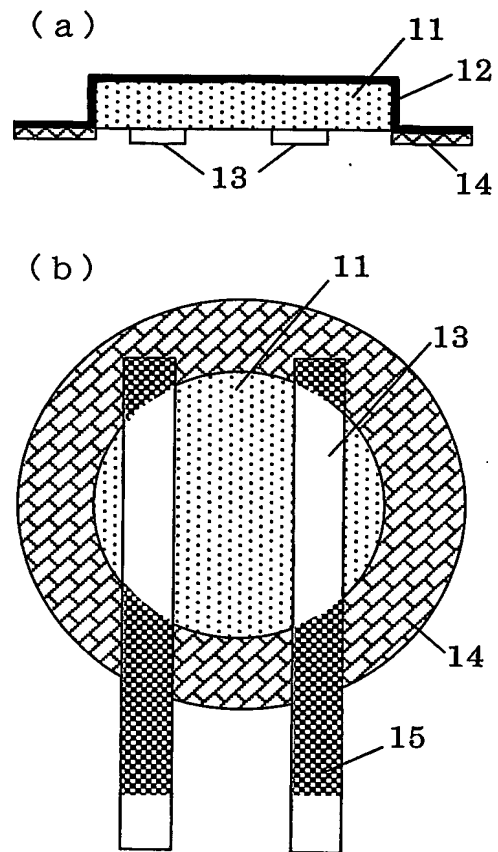


図 2

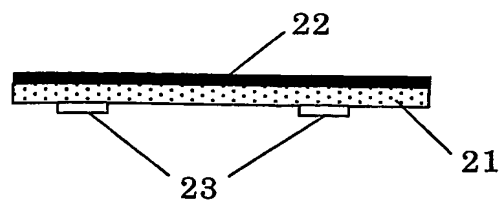


図 3

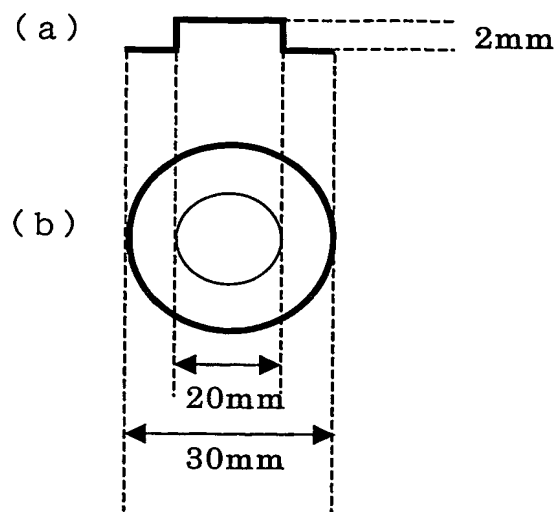
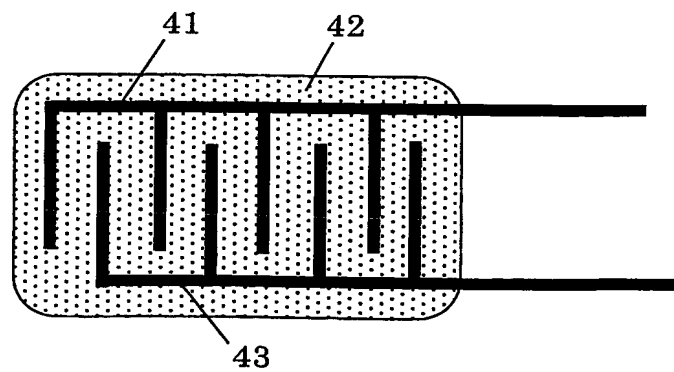


図 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/00412

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 9-255561 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 30 September, 1997 (30.09.97), Par. Nos. [0010] to [0013]; Figs. 1 to 2 Par. Nos. [0010] to [0013]; Figs. 1 to 2 Par. Nos. [0010] to [0013]; Figs. 1 to 2 (Family: none)	1-5 6-8, 10-11 9, 12
Y A	WO 99/22810 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.), 14 May, 1999 (14.05.99), Full text; all drawings Full text; all drawings & JP 2001-521798 A & US 2001/39393 A1	6-8, 10-11 9, 12
A	WO 93/00959 A1 (BAER, Bradford, W.), 21 January, 1993 (21.01.93), Full text; all drawings & JP 6-508783 A	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
17 April, 2003 (17.04.03)

Date of mailing of the international search report  
30 April, 2003 (30.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/00412

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5002527 A (Inventor's Funding Corp., Ltd.), 26 March, 1991 (26.03.91), Full text; all drawings & JP 2-36885 A	1-12
A	JP 11-76428 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 23 March, 1999 (23.03.99), Full text; all drawings (Family: none)	1-12
A	WO 00/47274 A1 (GLOBAL VASCULAR CONCEPTS, INC.), 17 August, 2000 (17.08.00), Full text; all drawings & JP 2002-536133 A	1-12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61N1/30

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61N1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2003年

日本国登録実用新案公報 1994-2003年

日本国実用新案登録公報 1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	JP 9-255561 A (久光製薬株式会社) 1997. 09. 30	
X	【0010】 - 【0013】 段落, 第1-2図	1-5
Y	【0010】 - 【0013】 段落, 第1-2図	6-8, 10 -11
A	【0010】 - 【0013】 段落, 第1-2図 (ファミリーなし)	9, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 04. 03

国際調査報告の発送日

30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松永 謙一

3E

2925

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/22810 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., IN C.) 1999.05.14 全文, 全図	6-8, 10 -11
A	全文, 全図 &JP 2001-521798 A &US 2001/39393 A1	9, 12
A	WO 93/00959 A1 (BAER, Bradford, W.) 1993.01.21 全文, 全図 &JP 6-508783 A	1-12
A	US 5002527 A (Inventor's Funding Corp. Ltd.) 1991.03.26 全文, 全図 &JP 2-36885 A	1-12
A	JP 11-76428 A (協和醗酵工業株式会社) 1999.03.23 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-12
A	WO 00/47274 A1 (GLOBAL VASCULAR CONCEPTS, INC.) 2000.08.17 全文, 全図 &JP 2002-536133 A	1-12